



⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑳ Anmeldenummer : **93810246.4**

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup> : **A61K 31/66, A61K 47/48**

㉔ Anmeldetag : **06.04.93**

③① Priorität : **15.04.92 CH 1247/92**

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung :  
**20.10.93 Patentblatt 93/42**

⑧④ Benannte Vertragsstaaten :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

⑦① Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**  
**Klybeckstrasse 141**  
**CH-4002 Basel (CH)**

⑦② Erfinder : **Khanna, Satish Chandra, Dr.**  
**Spitzackerstrasse 6**  
**CH-4103 Bottmingen (CH)**  
Erfinder : **Green, Jonathan, Dr.**  
**Waldstrasse 12**  
**CH-4144 Arlesheim (CH)**

⑤④ **Methandiphosphonsäure-Formulierungen mit Ionenaustauschern.**

- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine neue vorteilhafte orale Darreichungsform für Methandiphosphate, insbesondere den Wirkstoff Dinatriumpamidronat. Eine bevorzugte Darreichungsform enthält :
- a) Dinatrium-3-amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonat (Dinatriumpamidronat) ;
  - b) kationisches, Ionenaustauscherharz auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Amino-phosphonatgruppe und gegebenenfalls
  - c) weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.
- Die Inhaltsstoffe können zu Tabletten, Dragées, Kapseln etc. verarbeitet werden.

**EP 0 566 535 A1**

**BEST AVAILABLE COPY**

Die Erfindung betrifft eine besonders vorteilhafte orale Darreichungsform für Methandiphosphonsäure-Derivate, Verfahren zur Herstellung dieser Darreichungsform sowie die Anwendung dieser Darreichungsform in einem therapeutischen Verfahren zur Behebung von Störungen des Calciumstoffwechsels.

Zahlreiche Methandiphosphonsäure-Derivate unterschiedlicher Struktur sind bekannt. So sind beispielsweise 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung dieser Säure sowie ihre technische Verwendung als Calciumkomplex-bildender Waschmittelbestandteil in der Deutschen Auslegeschrift Nr. 2 130 794 beschrieben worden. Die Eignung der genannten Säure und ihrer Salze als pharmazeutischer Wirkstoff ist in der Deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 405 254 beschrieben worden. Das Dinatriumsalz - im folgenden Dinatriumpamidronat (engl. Freiname disodium pamidronate) genannt - ist als Antihyperkalzämikum bereits klinisch untersucht worden. Zahlreiche Publikationen belegen die gute Wirksamkeit von Methandiphosphonsäure-Derivaten gegen besonders ernst zu nehmende Zustände wie Osteoporose, Osteolyse infolge Metastasen in der Knochensubstanz und Pagetsche Krankheit.

Eine antihyperkalzämisch wirksame Verbindung sollte sich ausserdem für die Langzeittherapie eignen, die bis zu mehreren Monaten oder Jahren dauern kann. Für derart lange Anwendungszeiträume sind Darreichungsformen erforderlich, welche eine Verabreichung ausserhalb des klinischen Bereichs durch den Patienten ohne fremde Hilfe ermöglichen. Perorale Darreichungsformen wie Tabletten, Dragées oder Kapseln können diesen Anforderungen entsprechen.

Vom Wirkstoff Dinatriumpamidronat ist aus *in-vivo* Befunden an Ratten die geringe Absorptionsfähigkeit von ca. 0,2 % nach oraler Verabreichung bekannt, siehe P.H.Reitsma et al. in *Calcified Tissue Int.*(1983) 35: 357-361. Erforderlich wäre daher eine hohe Dosierung dieses Wirkstoffs in oralen Darreichungsformen. Diese weist aber Nachteile auf, da im *British Medical J.*, Volume 295, 1301-1305 (1987), siehe Seite 1304, "epigastric complaints" bei klinischen Versuchen an Patienten nach Verabreichung von Kapseln oder Tabletten mit Dinatriumpamidronat erwähnt werden. Bei anderen Methandiphosphonsäure-Derivaten besteht eine ähnliche Problematik. Für orale Darreichungsformen mit niedriger Dosierung und verbesserter Magenverträglichkeit des Wirkstoffs besteht daher ein grosses Bedürfnis.

In der publizierten Europäischen Patentanmeldung Nr. 421 921 sind doppelt beschichtete Granulate, insbesondere Pellets, enthaltend den Wirkstoff Dinatriumpamidronat beschrieben, welche mit einer hydrophilen, elastischen inneren Beschichtung und einer magensaftresistenten, darmsaftlöslichen äusseren Beschichtung überzogen sind. Diese Granulate bzw. Pellets, die in Kapseln abgefüllt oral verabreichbar sind, zeichnen sich zwar durch verbesserte Magenverträglichkeit aus. Die Freisetzung erfolgt verzögert im Duodenum nach der Magenpassage, indem durch Einwirkung des Darmsaftes die magensaftresistente äussere Beschichtung langsam aufgelöst wird, so dass die Resorption des Wirkstoffes erst in diesem Bereich des Gastrointestinaltraktes erfolgt.

Wegen des Retardeffekts dieser Darreichungsform muss der Wirkstoff trotz des Risikos der Schädigung von Schleimhaut im Duodenum jedoch immer noch hoch dosiert werden (höher als ca. 150 mg Wirkstoff pro Dosiseinheitsform). Bezogen auf die Gesamtdauer des Transportvorganges durch den Gastrointestinaltrakt bewirkt nämlich der Retardeffekt eine Verkürzung der für den Resorptionsvorgang zur Verfügung stehenden Zeit. Diese zeitliche Verkürzung wird durch eine Dosiserhöhung ausgeglichen, um im verfügbaren Zeitraum, welcher für den Resorptionsvorgang noch verbleibt, eine therapeutisch wirksame Reduzierung des Calciumspiegels im Plasma zu erzielen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine niedriger dosierbare Darreichungsform herzustellen, mit vorzugsweise geringer als 150 mg, insbesondere geringer als 100 mg, Wirkstoff pro Dosiseinheitsform. Bei einer derart verminderten Dosierung besteht ein geringeres Risiko der Schädigung von Schleimhäuten im gesamten Gastrointestinaltrakt und Auftreten von anderen Beschwerden wie Übelkeit.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst, welche eine pharmazeutische Zusammensetzung zum Gegenstand hat und

a) ein Methandiphosphonsäure-Derivat der Formel:



worin einer von R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Hydroxy und der andere Amino-C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>Alkylenamino-

C<sub>1-4</sub>alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C<sub>1-8</sub>alkylamino-C<sub>2-4</sub>alkyl, C<sub>5-7</sub>Cycloalkylamino, Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>alkyl oder N-C<sub>1-4</sub>alkyl-N-phenylthio-C<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl bedeuten, oder Salze davon;

b) kationisches, macroporöses Ionenaustauscherharz auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Aminophosphonatgruppe und gegebenenfalls

c) weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe enthält.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zusammensetzung Dinatriumpamidronat in einer Dosierung pro Dosiseinheitsform von 50-100 mg, insbesondere 50-80 mg, im Gemisch mit dem kationischen Ionenaustauscherharz Duolite® (Warenzeichen der Fa.Rohm & Haas) C 467.

Die pharmazeutische Zusammensetzung ist vorzugsweise in Form von Tabletten, Dragées oder Kapseln anwendbar und zeichnet sich durch besonders markante Reduktion des Calciumspiegels im Plasma aus. Aus in-vivo Befunden an Ratten geht hervor, dass sich mit der neuen Darreichungsform die Absorptionsfähigkeit des Wirkstoffs von Methandiphosphonsäure-Derivaten oral verabreicht in einer öligen oder wässrigen Suspension im Gemisch mit einem Überschuss Ionenaustauscherharz bezogen auf den Wirkstoff im Gewichtsverhältnis von 1:10 um mehr als das sechsfache steigern lässt, wenn man eine oral verabreichte wässrige Suspension des Wirkstoffs zum Vergleich heranzieht. Die anhand von *in-vivo* Befunden ermittelte wirksame Dosis liegt bei ungefähr 8 mg/kg (p.o.).

Die weiter vorn und im folgenden genannten Begriffe und Definitionen haben im Rahmen der Beschreibung der Erfindung vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

Der Begriff pharmazeutische Zusammensetzung definiert Gemische von Methandiphosphonsäure-Derivaten (I) mit Harzpartikeln des weiter vom definierten kationischen Ionenaustauschers und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, das sich zu oralen Darreichungsformen wie Tabletten, Kapseln oder Dragées verarbeiten lässt.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzung, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) mindestens ein Methandiphosphonsäure-Derivat (I) und

b) Harzpartikel eines kationischen Ionenaustauschers auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Aminophosphonatgruppe und gegebenenfalls

c) weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe miteinander vermischt und das Gemisch zu einer oralen Darreichungsform weiterverarbeitet.

In einer Verbindung (I) ist Amino-C<sub>1-4</sub>alkyl ist vorzugsweise 2-Amino-1-ethyl oder 3-Amino-1-propyl.

C<sub>2-8</sub>Alkylenamino-C<sub>1-4</sub>alkyl ist vorzugsweise 2-( $\alpha,\omega$ -C<sub>2-4</sub>alkylenamino)-1-ethyl, z.B. 2-(1,4-Butylenamino)-1-ethyl.

N-Mono- oder N,N-Di-C<sub>1-8</sub>alkylamino-C<sub>2-4</sub>alkyl ist vorzugsweise 2-(N-C<sub>1-4</sub>Alkyl-N-C<sub>4-8</sub>alkylamino)-1-ethyl, z.B. 2-(N-Methyl-N-n-pentylamino)-1-ethyl.

C<sub>5-7</sub>Cycloalkylamino ist vorzugsweise Cycloheptyl- oder Cyclohexylamino.

Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>alkyl ist vorzugsweise Azaaryl-C<sub>1-4</sub>alkyl mit fünf oder sechs Ringgliedern, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl.

N-C<sub>1-4</sub>Alkyl-N-phenylthio-C<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl ist z.B. 2-[N-Methyl-N-(2-phenylthio-1-ethyl)-amino]-1-ethyl.

Salze von Methandiphosphonsäure-Derivaten sind insbesondere pharmazeutisch annehmbare Salze welche mit Aminen gebildet werden, vor allem aber Alkalimetallsalze, z.B. Natrium- oder Kaliumsalze.

Besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen:

3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxy-n-butan-1,1-diphosphonsäure, 3-(1,4-Butylenamino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-n-pentylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Cyclohexylaminomethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(2-phenylthio-1-ethyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure und Salze dieser Verbindungen.

Die besonders bevorzugte Komponente a) Dinatrium-3-amino-1-hydroxypropan- 1,1-diphosphonat (Dinatriumpamidronat) ist in der pharmazeutischen Zusammensetzung vorzugsweise in Form des kristallinen Hydrats, vorzugsweise des Pentahydrats, vorhanden, dessen Herstellung und charakteristische Daten in der publizierten Europäischen Patentanmeldung 177 443 beschrieben sind.

Eine vorteilhafte orale Dosierung beträgt ca. 20- 150 mg, insbesondere ca. 50- 100 mg, vor allem ca. 50- 80 mg des Wirkstoffs pro Dosiseinheitsform.

Die Komponente b) besteht aus Harzpartikeln eines kationischen, mikroporösen oder vorzugsweise makroporösen Ionenaustauschers auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Aminophosphonatgruppe. Die Matrix besteht aus in wässriger Phase quellfähigem, polymerisiertem Styrol mit Divinylbenzol als Vernetzungsmittel und funktionellen Aminophosphonatgruppen, welche durch aus-

tauschfähige Kationen, insbesondere Natriumionen, beladen sind. In der Handelsware Duolite® C 467 besteht die Aminophosphonatgruppe aus der Phosphonsäuremethylaminomethyl-Gruppe ( $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$ ) in der Form des Kationen-austauschfähigen Mono- oder Dinatriumsalzes ( $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{HNa}$  bzw.  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{Na}_2$ ). Die Handelsware Duolite® C 467 hat folgende charakteristische Daten:

5	Aussere Erscheinung	Beigefarbene Perlen
	Ionische Form	$\text{Na}^+$
	Austauschkapazität	1 Äquivalent pro Liter ( $\text{Na}^+$ Form)
		1,4 Äquivalent pro Liter ( $\text{H}^+$ Form)
10	Spezifisches Gewicht	1.12 ( $\text{Na}^+$ Form)
	Suspension	740 g/l
	Partikelgrösse	0.3-1 mm
	Quellvermögen	35 % ( $\text{H}^+$ Form $\Rightarrow$ $\text{Na}^+$ Form)

Die Kenndaten wurden dem Product Data Sheet DTS 0092 A (publiziert im Juni 1991) der Fa. Rohm & Haas entnommen.

Die durchschnittliche Teilchengrösse der Harzpartikel beträgt ca. 1-200  $\mu\text{m}$ , insbesondere 10- 100  $\mu\text{m}$ . Die Vernetzung beträgt ca. 2-8 %, vorzugsweise 2-4 %.

In einer besonderen Ausführungsform beträgt das Mischungsverhältnis von Methandiphosphonsäure-Derivat (I) zu den Harzpartikeln des Ionenaustauschers ca. 1:1 bis 1:100, vorzugsweise ca. 1:1 bis 1:20, insbesondere 1:1 bis 1:10.

Die Komponente c) besteht aus pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen, welche für die Herstellung von oralen Darreichungsformen, z.B. festen Dosiseinheitenformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln oder Sachets, aber auch flüssigen Darreichungsformen wie Sirupen, Tropfen, Suspensionen, Emulsionen etc. verwendbar sind.

Tabletten erhält man durch Direktverpressen der Komponenten a) und b) mit üblichen Hilfsstoffen wie Lactose, Mannit, mikrokristalline Cellulose oder Talk oder vorzugsweise durch Verpressen von Granulaten.

Granulate sind ebenfalls feste Arzneimittelzubereitungen, welche das Methandiphosphonsäure-Derivat (I) und das weiter vom definierte Ionenaustauscherharz und solche Hilfsstoffe enthalten, die in der Pharmazeutischen Technologie für Tablettiervverfahren üblich sind. Die Granulate gemäss vorliegender Erfindung sind auch selbst als orale Darreichungsformen verwendbar, indem man diese beispielsweise in Kapseln oder Sachets abfüllt. Sie werden aber vorzugsweise zu Tabletten weiterverarbeitet.

Für die Herstellung von Granulaten geeignete Hilfsstoffe sind z.B. pulverförmige Füllstoffe mit flie遝sregulierenden Eigenschaften, z.B. Talkum, Siliciumdioxid, z.B. synthetische amorphe entwässerte Kieselsäure vom Typ Sylod® (Grace), z.B. SYLOID 244 FP, mikrokristalline Cellulose, z.B. vom Typ Avicel® (FMC Corp.), z.B. der Typen AVICEL PH 101, 102, 105, RC 581 oder RC 591, Emcocel® (Mendell Corp.) oder Elcema® (Degussa), Kohlehydrate wie Zucker, Zuckeralkohole, Stärke oder Stärkederivate, z.B. Lactose, Dextrose, Saccharose, Glucose, Sorbit, Mannit, Xylitol, Kartoffel-, Mais-, Reis- oder Weizenstärke oder Amylopektin, Tricalciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat oder Magnesiumtrisilicat, Bindemittel wie Gelatine, Traganth, Agar, Alginsäure, Celluloseäther, z.B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Polyäthylenglycole bzw. Äthylenoxidhomopolymere, insbesondere mit einem Polymerisationsgrad von ca.  $2,0 \times 10^3$  -  $1,0 \times 10^5$  und einem ungefähren Molekulargewicht von ca.  $1,0 \times 10^5$  -  $5,0 \times 10^6$ , z.B. unter der Bezeichnung Polyox® (Union Carbide) bekannte Hilfsstoffe, Polyvinylpyrrolidon bzw. Povidone, insbesondere mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 10000-360000, Polyvinylalkohol mit einem Hydrolysegrad von ca. 95-99 % und einem Polymerisationsgrad von ca. 500-2500, sowie Agar oder Gelatine, grenzflächenaktive Stoffe, z.B. anionische Tenside vom Typ Alkylsulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecylsulfat, -n-tetradecyl-sulfat, -n-hexadecyl-sulfat oder -n-octadecyl-sulfat, Alkylethersulfat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecyloxyethylsulfat, -n-tetradecyloxyethylsulfat, -n-hexadecyloxyethylsulfat oder -n-octadecyloxyethylsulfat oder Alkansulfonat, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesium-n-dodecansulfonat, -n-tetradecansulfonat, -n-hexadecansulfonat oder -n-octadecansulfonat, nichtionische Tenside vom Typ Fettsäure-Polyhydroxyalkoholester wie Sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat oder -palmitat, Sorbitantristearat oder -trioleat, Polyoxyethylen-Addukte von Fettsäure-Polyhydroxyalkoholestern wie Polyoxyethylen-sorbitanmonolaurat, -oleat, -stearat, -palmitat, -tristearat oder -trioleat, Polyethylenglycol-Fettsäureester wie Polyoxyethylstearat, Polyethylenglycol-400-stearat, Polyethylenglycol-2000-stearat, insbesondere Äthylenoxid-Propylenoxid Blockpolymere vom Typ Pluronic® (BWC) oder Synperonic® (ICI).

In einer besonderen Ausführungsform können in Tabletten auch Hilfsstoffe enthalten sein, die zur Herstellung von Brausetabletten üblich sind, nämlich jeweils mindestens ein  $\text{CO}_2$ -abgabefähiger und mindestens ein die Abgabe von  $\text{CO}_2$  induzierender Hilfsstoff.

Ein  $\text{CO}_2$ -abgabefähiger Hilfsstoff ist z.B. ein pharmazeutisch annehmbares ein- oder zweibasisches Salz der Kohlensäure, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, insbesondere Natriumhydrogencarbonat.

Ein die Abgabe von CO<sub>2</sub> induzierender Hilfsstoff ist z.B. eine pharmazeutisch annehmbare Säure, welche in fester Form vorliegt und sich ohne Gasentwicklung mit dem Wirkstoff, dem Ionenaustauscherharz und anderen Hilfsstoffen zu Tabletten formulieren lässt. Eine geeignete Säure ist z.B. Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure oder Maleinsäure. Bevorzugt ist Citronensäure.

Die Herstellung von Granulaten mit dem weiter vom definierten Ionenaustauscherharz erfolgt in an sich bekannter Weise unter Anwendung von Verfahren zur Herstellung von Aufbau- oder Abbaugranulaten.

Verfahren zur Bildung von Aufbaugranulaten arbeiten kontinuierlich, z.B. durch gleichzeitiges Besprühen der Granuliermasse mit Granulierlösung und Trocknung, z.B. in der Granuliertrommel, in Granulierkesseln, auf Granuliertellern, im Fliessbett, durch Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung oder diskontinuierlich, z.B. in der Wirbelschicht, im Chargenmischer oder in der Sprühtrocknungstrommel.

Bevorzugt sind Verfahren zur Herstellung von Abbaugranulaten, welche diskontinuierlich erfolgen können, indem die Granuliermasse mit der zugeführten Granulierlösung zunächst ein feuchtes Aggregat bildet, das man anschliessend zu Granulaten mit der gewünschten Körnung zerkleinert, wobei man bekannte Extrusions- und Sphäronisationsverfahren anwendet. Als Extruder und Ausrunder sind z.B. Geräte der Firmen Wyss & Probst, Werner & Pfleiderer, HKD, Loser, Fuji, Nica, Caleva u.a. geeignet.

Die Granuliermasse besteht aus zerkleinertem, vorzugsweise gemahlenem und dem weiter vom definierten Ionenaustauscher, vorzugsweise mit einer mittleren Teilchengrösse kleiner als 400 µm (mehr als 90 %), und den weiter vom genannten Hilfsstoffen, z.B. pulverförmigen Füllstoffen wie mikrokristalliner Cellulose vom Typ AVICEL. Besonders geeignet ist AVICEL PH 102. Die Granuliermasse kann je nach angewendetem Verfahren vorgemischt oder durch Zumischen von APD-Na<sub>2</sub> zum Ionenaustauscherharz und zu einem oder mehreren vorgelegten Hilfsstoffen oder durch Zumischen der Hilfsstoffe zu vorgelegtem Wirkstoff erhalten werden.

Das Verpressen des Granulats zu Tablettenkernen kann in üblichen Tablettiermaschinen, vorzugsweise Exzenterpressen und Rundläuferpressen, insbesondere EKO-Korsch-Exzenter-Tablettiermaschinen, bei einem Arbeitsdruck von ca. 10 kN und höher vorgenommen werden.

Dragées stellt man z.B. durch Überziehen von Tablettenkernen mit einer je nach Bedarf dicken Film- oder Lackschicht unter Anwendung der bekannten Wirbelschichtverfahren, in Dragierkesseln oder gemäss Koazervierungsverfahren her.

Beispielsweise wird das Beschichtungsmittel im gewünschten Mengenverhältnis in Wasser gelöst oder suspendiert. Gegebenenfalls setzt man Hilfsstoffe wie Polyäthylenglycol zu. Diese Lösung oder Dispersion wird auf die Dragée- bzw. Tablettenkerne mit anderen Hilfsstoffen, z.B. Talk oder Siliciumdioxid, z.B. SYLOID 244 FP, aufgesprüht, z.B. unter Verwendung bekannter Verfahren, wie Sprühhüllung in der Wirbelschicht z.B. in den Systemen von Aeromatic, Glatt, Wurster oder Hüttlin (Kugelcoater) sowie im Kessel nach den unter den Bezeichnungen Accela Cota oder Tauchrohrverfahren bekannten Verfahren.

Kapseln sind vorzugsweise Steckkapseln aus Gelatine, insbesondere Hartgelatine, welche gegebenenfalls unter Zusatz von Glycerin oder Sorbit hergestellt werden, sich durch Einwirken von Magensaft ohne zeitliche Verzögerung auflösen und die Komponenten a) und b) freisetzen. Kapseln können die Komponenten a) und b) im Gemisch oder in Form von Granulaten enthalten. Dabei können weitere Hilfs- und Füllstoffe wie Lactose, Stärke, Gleitmittel wie Stärke oder Magnesiumstearat beigemischt sein. In weichen Kapseln können zusätzlich Flüssigkeiten wie Lecithin, Fette, Öle, Paraffinöl oder flüssiges Polyethylen glycol enthalten sein. Geeignet sind, abhängig von der Dosierung, Steckkapseln der Grössen 0-4, vorzugsweise 0-2. Es eignet sich die Handelsware der Firmen Eli Lilly, Elanco, Capsugel oder Scherer.

In einer besonderen Ausführungsform können in den Kapseln Pellets enthalten sein, die nach den weiter vorn beschriebenen Granulativverfahren erhältlich sind, indem man die noch feuchte Granuliermasse Extrusions- oder Sphäronisationsverfahren unterwirft und dadurch regelmässig geformte, bevorzugt sphäroide, Granulate als Pellets erhält. Bevorzugt ist eine mittlere Korngrösse von ca. 0,5 bis 1,25 mm.

Sachets sind Behältnisse, z.B. Beutel aus Polyäthylen, kaschiertem Papier oder Aluminium, welche die Komponenten a) und b), z.B. Lecithin, enthalten. Nach dem Öffnen kann das Gemisch unmittelbar entnommen und z.B. im Gemisch mit Wasser oral verabreicht werden. In den genannten Kapseln und Sachets können die Komponenten a) und b) auch in Form von Granulaten oder Pellets enthalten sein.

Die weiter vorn beschriebenen festen Darreichungsformen können unterschiedlich geformt sein, z.B. rund, oval, oblong oder zylindrisch und unterschiedliche Grössen in Abhängigkeit von der darin enthaltenen Wirkstoffmenge haben. Sie können ausserdem transparent, farblos oder gefärbt und gegebenenfalls beschriftet sein, um den Produkten ein individuelles Aussehen bzw. sofortige Erkennbarkeit zu verleihen. Die Verwendung von Farbstoffen kann sowohl der Hebung des Aussehens als auch der Kennzeichnung des Präparats dienen.

Flüssige Darreichungsformen sind z.B. Sirupe, zu deren Herstellung man sich der üblichen Mischverfahren bedient wie sie in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Springer Verlag, Band VII, Teil A, Seiten 640-644, oder in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 1985, Seiten 1500-1503, beschrieben sind. Zu-

nächst stellt man eine wässrige Suspension des Ionenaustauscherharzes mit dem gemahlene Wirkstoff her und fügt zu dieser Suspension Hilfsstoffe wie die genannten Netzmittel, viskositätserhöhende Stoffe (Verdicker), Konservierungsstoffe, Antioxydanzien, Farbstoffe, Geschmackskorrigenzen (Aromastoffe), Zucker und Süsstoffe hinzu. Gegebenenfalls kann man durch Mahlen Partikel von Ionenaustauscherharzen mit geeigneter Grösse herstellen z.B. solche grösser als 1 µm und kleiner als 100 µm.

Zur Herstellung von oralen flüssigen Darreichungsformen wie Tropfen, Suspensionen, Emulsionen etc. bedient man sich der üblichen in Standardwerken wie Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis oder Remington's Pharmaceutical Sciences angegebenen Methodik.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss vorliegender Erfindung zeichnen sich wegen der vorteilhaft niedrigen Dosierung durch besonders gute gastrointestinale Verträglichkeit, insbesondere des Wirkstoffs Dinatriumpamidronat, aus. Die weiter vom genannten Darreichungsformen sind für die Behandlung von Krankheiten geeignet, die mit Störungen des Calciumstoffwechsels in Verbindung gebracht werden können, beispielsweise entzündlichen Prozessen in Gelenken, degenerativen Prozessen im Gelenkknorpel, Osteoporosis, Periodontitis, Hyperparathyreoidismus und von Calciumablagerungen in Blutgefässen oder an prothetischen Implantaten. Günstig beeinflusst werden sowohl Erkrankungen, bei denen eine anomale Ablagerung schwerlöslicher Calciumsalze festzustellen ist, wie solcher aus den Formenkreisen der Arthritis, z.B. Morbus Bechterew, Neuritis, Bursitis, Periodontitis und Tendinitis, Fibrodysplasie, Osteoarthritis oder Arteriosklerose, als auch solche, bei denen eine anomale Auflösung harter Körpergewebe im Vordergrund steht, wie die hereditäre Hypophosphatasie, degenerative Prozesse im Gelenkknorpel, Osteoporosen verschiedener Genese, Morbus Paget und die Osteodystrophia fibrosa, ebenso durch Tumore ausgelöste osteolytische Prozesse sowie Hyperkalzämie.

Folglich ist die Anwendung der pharmazeutischen, festen Darreichungsformen in einem therapeutischen oder prophylaktischen Verfahren des menschlichen oder tierischen Körpers ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung. Dinatriumpamidronat abgekürzt: APD- $\text{Na}_2$ .

#### Beispiel 1

Rezeptur für Filmdragées. Mengenangabe pro Dosisform.

<i>Filmdragéekern</i>	
ADP- $\text{Na}_2$ (Wirkstoff)	75,0 mg
DUOLITE C 467 kation.Ionenaustauscherharz	425,0 mg
Mikrokristalline Cellulose AVICEL PH 102	75,0 mg
Baumwollsaamenöl hydr. CUTINA	15,0 mg
	<b>590,0 mg</b>
<i>Schutzlack</i>	
METHOCEL Cellulose HPMC 603	10,0 mg
Talk	9,5 mg
CREMOPHOR PH 40	0,5 mg
<i>Filmdragée schutzlackiert</i>	<b>610,0mg</b>

Herstellung: Das kationische Ionenaustauscherharz wird bis zu einer durchschnittlichen Teilchengrösse von 10 µm in einer Luftstrahlmühle gemahlen. Man mischt 425 g Ionenaustauscherharz mit 75 g Wirkstoff und 75 g mikrokristalliner Cellulose zehn Minuten lang im Planetenmischer (Knedwood), setzt 15 g Baumwollsaamenöl hinzu, zerkleinert durch ein 0,5 mm Sieb und mischt nochmals 5 Minuten lang. Die Mischung wird in einer Exzenterpresse EKO (Stempelgrösse 11,5 mm) verpresst. Diese Kerne werden mit dem Schutzlack mit der angegebenen Zusammensetzung in der Wirbelschicht (Strea 1) überzogen.

Beispiel 2

Rezeptur für Kapselfüllung (flüssig). Mengenangabe pro Dosisform.

ADP-Na <sub>2</sub> (Wirkstoff)	75,0 mg
DUOLITE C 467 kation.Ionenaustauscherharz	275,0 mg
Erdnussöl	120,0 mg
Bienenwachs	30,0 mg
<i>Kapselfüllung</i>	<b>500,0 mg</b>
Hartgelatine kapsel Grösse 0	

Herstellung: 275 g kation.Ionenaustauscherharz werden wie in Beispiel 1 angegeben gemahlen und mit 75 g Wirkstoff und 120 g Erdnussöl vermischt. Diese Mischung wird in einer Flüssigkeitsabfüllstation (Höflinger & Karg) in Hartgelatine kapseln der Grösse 0 abgefüllt.

Beispiel 3

Rezeptur für Pellets. Mengenangabe pro Dosisform.

<i>Rohpellet</i>	
ADP-Na <sub>2</sub> (Wirkstoff)	75,0 mg
DUOLITE C 467 kation.Ionenaustauscherharz	275,0 mg
Mikrokristalline Cellulose A VICEL PH 102	48,0 mg
	<b>398,0 mg</b>
<i>Schutzlack</i>	
Celluloseether METHOCEL HPM 603	5,0 mg
Talk	4,75 mg
CREMOPHOR PH 40	0,25 mg
<i>Rohpellet schutzlackiert</i>	<b>408,0 mg</b>

Herstellung: 275 g kation.Ionenaustauscherharz werden wie in Beispiel 1 angegeben gemahlen und mit 75 g Wirkstoff und 48 g mikrokristalliner Cellulose gemischt. Die Mischung wird mit entmineralisiertem Wasser befeuchtet, extrudiert und pelletisiert. Die Pellets werden mit dem Schutzlack mit der angegebenen Zusammensetzung in der Wirbelschicht (Strea 1) überzogen.

Beispiel 4

Rezeptur für Kapselfüllung (flüssig). Mengenangabe pro Dosisform.

1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-n-pentylamino)-propan-1,1-disphosphonsäure	20,0 mg
DUOLITE C 467 kation.Ionenaustauscherharz	200,0 mg
SOFTISAN	50,0 mg
MIGLYOL	200,0 mg
<b>Kapselfüllung</b>	<b>470,0 mg</b>
Hartgelatinekapsel Grösse 0	

20,0 mg Wirkstoff und 200 g DUOLITE werden in einer Luftstrahlmühle gemahlen und mit den angegebenen Hilfsstoffen vermischt. Man füllt die Paste in Hartgelatinekapseln der Grösse 0 ab.

#### Beispiel 5

Rezeptur für Kapselfüllung (flüssig). Mengenangabe pro Dosiseinheitsform

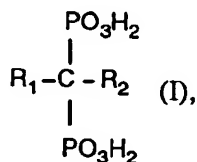
1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure	20,0 mg
DUOLITE C 467 kation.Ionenaustauscherharz	150,0 mg
Sojalecithin	10,0 mg
Sesamöl	250,0 mg
<b>Kapselfüllung</b>	<b>430,0 mg</b>
Hartgelatinekapsel Grösse 0	

10 g Sojalecithin werden in 250 g Sesamöl gelöst. 150 g DUOLITE werden darin dispergiert und in einer Sandmühle nassgemahlen. Man setzt die berechnete Wirkstoffmenge hinzu und füllt diese Mischung in einer Abfüllstation für Flüssigkeiten (Höfliger und Karg) in Hartgelatinekapseln der Grösse 0 ab.

#### Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung für die orale Applikation von Methandiphosphonsäure-Derivaten enthaltend

a) ein Methandiphosphonsäure-Derivat der Formel:



worin einer von R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Hydroxy und der andere Amino-C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>Akylenamino-C<sub>1-4</sub>alkyl, N-Mono- oder N,N-Di-C<sub>1-6</sub>alkylamino-C<sub>2-4</sub>alkyl, C<sub>5-7</sub>Cycloakylamino, Heteroaryl-C<sub>1-4</sub>akyl oder N-C<sub>1-4</sub>Akyl-N-phenylthio-C<sub>1-4</sub>akylamino-C<sub>1-4</sub>akyl bedeuten, oder Salze davon;

b) kationisches, makroporöses Ionenaustauscherharz auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Aminophosphonatgruppe und gegebenenfalls

c) weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend

a) ein Methandiphosphonsäure-Derivat der Formel I, worin einer von R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Hydroxy und der andere 2-Amino-1-ethyl, 3-Amino-1-propyl, 2-(1,4-Butylenamino)-1-ethyl, 2-(N-Methyl-N-n-pen-



tylamino)-1-ethyl, Cycloheptyl- oder Cyclohexylamino, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl oder [N-Methyl-N-(2-phenylthio-1-ethyl)-amino]-1-ethyl bedeutet.

- 5     3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend  
3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 4-Amino-1-hydroxy-n-butan-1,1-diphosphonsäure, 3-(1,4-Butylenamino)-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-(N-methyl-N-n-pentylamino)-propan-1,1-diphosphonsäure, 1-Cyclohexylaminomethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethan-1,1-diphosphonsäure, 1-Hydroxy-3-[N-methyl-N-(2-phenylthio-1-ethyl)-amino]-propan-1,1-diphosphonsäure und Salze dieser Verbindungen.
- 10     4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend  
a) das kristalline Pentahydrat von Dinatriumpamidronat.
- 15     5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 4 enthaltend  
a) das kristalline Pentahydrat von Dinatriumpamidronat in einer Dosierung von 50-100 mg pro Dosiseinheitsform.
- 20     6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5 enthaltend  
a) das kristalline Pentahydrat von Dinatriumpamidronat in einer Dosierung von 50-80 mg pro Dosiseinheitsform.
- 25     7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Mischungsverhältnis der Verbindung (I) zu Harzpartikeln des Ionenaustauschers 1:1 bis 1:100 beträgt.
- 30     8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 7, worin das Mischungsverhältnis der Verbindung (I) zu Harzpartikeln des Ionenaustauschers 1:1 bis 1:20 beträgt.
- 35     9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 8, worin das Mischungsverhältnis der Verbindung (I) zu Harzpartikeln des Ionenaustauschers 1:1 bis 1:10 beträgt.
- 40     10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-9, worin die Harzpartikel des Ionenaustauschers auf der Basis von Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisat die austauschfähige Phosphonsäuremethylaminomethyl-Gruppe in Salzform aufweisen.
- 45     11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 10, worin die austauschfähige Phosphonsäuremethylaminomethyl-Gruppe in der Form des Mono- oder Dinatriumsalzes vorliegt.
- 50     12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1-11 in Form von Tabletten, kapseln, Dragées oder Pellets.
- 55     13. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung für die orale Applikation von Methandiphosphonsäure-Derivaten, dadurch gekennzeichnet, dass man  
a) eine Verbindung der Formel I;  
b) Harzpartikel eines kationischen Ionenaustauschers auf der Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisats mit einer austauschfähigen Aminophosphonatgruppe und gegebenenfalls  
c) weitere pharmazeutisch annehmbare Hilfsstoffe miteinander vermischt und das Gemisch zu einer oralen Darreichungsform weiterverarbeitet.
14. Verfahren gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man das kristalline Pentahydrat von Dinatriumpamidronat a) vermischt mit den Harzpartikeln b) und den Hilfsstoffen c) zu Tabletten, Kapseln, Dragées und Pellets verarbeitet.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren am menschlichen oder tierischen Körper.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 15 zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren bei der Behebung von Störungen des Calcium- und/oder Phosphatstoffwechsels.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 81 0246

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
D,A	EP-A-0 421 921 (CIBA-GEIGY)  * Ansprüche *	1,4, 12-13, 15-16	A61K31/66 A61K47/48
A	EP-A-0 274 346 (CIBA-GEIGY)  * Ansprüche *	1,4, 12-13, 15-16	
A	GB-A-2 118 042 (INSTITUTO GENTILI S.P.A.)  * Ansprüche *	1,4, 12-13, 15-16	
A	EP-A-0 407 344 (CIBA-GEIGY)  * Ansprüche * * Seite 4, Zeile 18 - Zeile 20 * * Seite 8, Zeile 26 - Zeile 35 * * Seite 10, Zeile 8 - Zeile 9 *	1,4, 12-13, 15-16	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchesort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 23 JUNI 1993	Prüfer SCARPONI U.
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : mündliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>* : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1500 (11.92) (P0400)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**